

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
6. Mai 2004 (06.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/037260 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/485**,  
31/4725, 9/20

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/011785

(22) Internationales Anmeldedatum:  
24. Oktober 2003 (24.10.2003)

(25) Elnreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 50 088.6 25. Oktober 2002 (25.10.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): GRÜENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstr. 6,  
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTHOLOMÄUS,  
Johannes [DE/DE]; In den Atzenbenden 54, 52080  
Aachen (DE). LANGNER, Klaus-Dieter [DE/DE];  
Wilhelm-Ziemons-Str. 35, 52078 Aachen (DE).

(74) Anwälte: KUTZENBERGER, Helga usw.; Kutzenberger  
& Wolff, Theodor-Heuss-Ring 23, 50668 Köln (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DOSAGE FORM THAT IS SAFEGUARDED FROM ABUSE

(54) Bezeichnung: GEGEN MISSBRAUCH GESICHERTE DARREICHUNGSFORM

(57) Abstract: The invention relates to a solid dosage form that is safeguarded from abuse, comprising at least one active substance that could be subject to abuse and at least one antagonist for said substance that is spatially separate from the latter. According to the invention, the active substance or substances are present in at least one sub-unit (a) and the antagonist or antagonists are present in at least one sub-unit (b) and the antagonist or antagonists in sub-unit (b) is or are to all intents and purposes not released in the body, if the dosage form has been correctly administered as prescribed.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Mißbrauch gesicherte, feste Darreichungsform umfassend wenigstens einen Wirkstoff mit Mißbrauchspotential und wenigstens einen davon räumlich getrennten Antagonisten für diesen Wirkstoff, wobei der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in wenigstens einer Untereinheit (a) und der Antagonist bzw. die Antagonisten in wenigstens einer Untereinheit (b) vorliegen und der Antagonist bzw. die Antagonisten aus der Untereinheit (b) bei bestimmungs-  
gemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper praktisch nicht freigesetzt wird (werden).

WO 2004/037260 A1

## **Gegen Mißbrauch gesicherte Darreichungsform**

Die vorliegende Erfindung betrifft eine gegen Mißbrauch gesicherte, feste Darreichungsform umfassend wenigstens einen Wirkstoff mit Mißbrauchspotential und wenigstens einen davon räumlich getrennten Antagonisten für diesen Wirkstoff, wobei der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in wenigstens einer Untereinheit (a) und der Antagonist bzw. die Antagonisten in wenigstens einer Untereinheit (b) vorliegen und der Antagonist bzw. die Antagonisten aus der Untereinheit (b) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper praktisch nicht freigesetzt wird (werden).

Eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen weist neben einer ausgezeichneten Wirksamkeit auf ihrem betreffenden Anwendungsgebiet auch ein Mißbrauchspotential auf, d.h. sie können von einem Mißbraucher eingesetzt werden, um Wirkungen herbeizuführen, die nicht ihrem medizinischen Bestimmungszweck entsprechen.

So werden beispielsweise Opiate, die eine exzellente Wirksamkeit bei der Bekämpfung von starken bis sehr starken Schmerzen zeigen, von Mißbrauchern häufig zum Erzielen rauschartiger, euphorisierender Zustände verwendet.

Orale Darreichungsformen, die solche Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential enthalten, führen üblicherweise selbst bei der Einnahme mißbräuchlich hoher Mengen nicht zu dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis, da die Wirkstoffe im Blut nur langsam anfluten. Um dennoch einen Mißbrauch zu ermöglichen, werden die entsprechenden Darreichungsformen vom Mißbraucher zerkleinert, z.B. gemörsert, und z.B. durch Schnupfen über die Nase appliziert. Bei einer weiteren Form des Mißbrauchs wird der Wirkstoff aus dem durch Zerkleinerung der Darreichungsform erhaltenen Pulver mit Hilfe einer vorzugsweise wäßrigen Flüssigkeit extrahiert und die resultierende Lösung, ggf. nach Filtration durch Watte oder Zellstoff, parenteral, insbesondere intravenös, appliziert. Bei diesen Formen der Applikation kommt zu einem gegenüber der oralen Applikation beschleunigten Anfluten des Wirkstoffes mit dem vom Mißbraucher gewünschten Ergebnis.

Zur Verhinderung dieser Form des Mißbrauchs wird in der WO 97/33566 eine Darreichungsform in Form eines oralen osmotischen therapeutischen Systems mit einem zweischichtigen Kern vorgeschlagen, wobei die erste, der Öffnung des Systems zugewandten Schicht des Kerns ein opioides Analgetikum und die zweite Schicht einen Antagonisten für dieses opioide Analgetikum aufweist und gleichzeitig die Push-Funktion, d.h. das Herausdrücken des Analgetikums aus der entsprechenden Schicht aus der Öffnung des Systems ausübt.

Die US 6,277,384 B1 offenbart eine Darreichungsform enthaltend eine Kombination aus einem Opioid Agonisten und einem Opioid-Antagonisten in einem bestimmten Verhältnis, welche bei der Verabreichung an eine suchtkranke Person eine negative Wirkung hervorruft.

In der US 6,228,863 wird eine Darreichungsform enthaltend eine Kombination aus einem Opioid Agonisten und einem Opioid-Antagonisten beschrieben, deren Formulierung so gewählt worden ist, daß die beiden Verbindungen jeweils nur gemeinsam aus der Darreichungsform extrahiert werden können und anschließend ein wenigstens zweistufiges Verfahren zu ihrer Separierung erforderlich ist.

Alle diese im Stande der Technik beschriebenen Darreichungsformen haben den Nachteil, daß auch bei ihrer bestimmungsgemäßen Applikation neben dem opioiden Wirkstoff jeweils auch der entsprechende Antagonist freigesetzt wird. Dies führt dazu, daß die Wirksamkeit des Opioid Agonisten beeinträchtigt wird und dessen zur zufriedenstellenden Therapie des Patienten erforderliche Menge in der Darreichungsform erhöht werden muß. Das Risiko des Auftretens unerwünschter Begleiterscheinungen wird gegenüber Darreichungsformen, die keinen Opioid-Antagonisten enthalten erhöht.

Des weiteren ist es grundsätzlich erstrebenswert, die Belastung des Patienten bei bestimmungsgemäßer Applikation einer solchen Darreichungsform nicht auch noch durch den freigesetzten Anteil an Opioid-Antagonisten weiter zu erhöhen.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand daher darin, eine Darreichungsform zur Verfügung zu stellen, die diese Nachteile des Standes der Technik nicht aufweist.

Diese Aufgabe wurde durch die erfindungsgemäße, gegen Mißbrauch gesicherte, feste Darreichungsform gelöst, die wenigstens einen Wirkstoff mit Mißbrauchspotential und wenigstens einen davon räumlich getrennten Antagonisten für diesen Wirkstoff umfaßt, wobei der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in wenigstens einer Untereinheit (a) und der Antagonist bzw. die Antagonisten in wenigstens einer Untereinheit (b) vorliegen und der Antagonist bzw. die Antagonisten aus der Untereinheit (b) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper praktisch nicht freigesetzt wird.

Untereinheiten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind feste Formulierungen, die jeweils neben üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen nur den (die) Wirkstoff(e) oder nur den (die) Antagonist(en) aufweisen. Methoden zur Herstellung entsprechender Untereinheiten sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform kann in ihren jeweiligen Untereinheiten (a) bzw. (b) jeweils einen oder mehrere Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential sowie einen oder mehrere Antagonisten aufweisen. Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Darreichungsform in den entsprechenden Untereinheiten jeweils nur einen Wirkstoff und nur einen Antagonisten für diesen Wirkstoff auf.

Pharmazeutische Wirkstoffe mit Mißbrauchspotential sind, ebenso wie deren einzusetzende Mengen und Verfahren zu ihrer Herstellung, dem Fachmann an sich bekannt und können als solche in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich besonders zur Verhinderung des Mißbrauchs eines pharmazeutischen Wirkstoffs, der ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln.

Besonders geeignet ist die erfindungsgemäße Darreichungsform zur Verhinderung des Mißbrauchs von Opiaten, Opioiden sowie weitere Betäubungsmitteln, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), Allylprodin, Alphaprodin, 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), ( $\pm$ )- $\alpha$ -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), Anileridin, Apocodein, Benzylmorphin, Bezitramid, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 $\alpha$ -epoxy-7 $\alpha$ [(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-*endo*-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), Butorphanol, (1S,2S)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), Clonitazen, (-)-Methyl-[3 $\beta$ -benzoyloxy-2 $\beta$ (1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ H)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 $\alpha$ -ol (Codein), Cyclophphan, Cyprenorphin, Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 $\alpha$ -morphinanol (Dihydrocodein), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-17-methyl-3,6 $\alpha$ -morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat, Dipipanon, (6aR,10aR)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambuten, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-ethoxy-17-methyl-7-morphinen-6 $\alpha$ -ol (Ethylmorphin), Etonitazen, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-7 $\alpha$ -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-etheno-morphinan-3-ol (Etorphin), N-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorboman-2-ylamin (Fencamfamin), 7-[2-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)ethyl]-theophyllin (Fenetyllin), 3-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)propionitril (Fenproporex), N-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid (Fentanyl), Heroin, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydrocodon), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanon (Hydromorphon), Hydroxypethidin, Isomethadon, Hydroxymethylmorphinan, 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanon (Ketobemidon), (3S,6S)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetat (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon

(Levomethadon), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacymorphan, Lofentanil, 5-(4-Chlorphenyl)-2,5-dihydro-3*H*-imidazo[2,1-*a*]isoindol-5-ol (Mazindol), *N*-(3-Chlorpropyl)- $\alpha$ -methylphenethylamin (Mefenorex), Meperidin, Meptazinol, Metazocin, Methylmorphin, *N*, $\alpha$ -Dimethylphenethylamin (Metamfetamin), ( $\pm$ )-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanon (Methadon), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetat] (Methylphenidat), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindion (Methypylon), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamid (Modafinil), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-17-methyl-7-morphinen-3,6 $\alpha$ -diol (Morphin), Myrophin, ( $\pm$ )-*trans*-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 $\alpha$ -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6*H*-dibenzo [*b*, *d*]pyran-9(6 $\alpha$ *H*)-on (Nabilon), Nalbuphen, Narcein, Nicomorphin, Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanon (Normethadon), Normorphin, Norpipanon, der geronnene Saft der zur Art *Papaver somniferum* gehörenden Pflanzen (Opium), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanon (Oxycodon), Oxymorphon, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art *Papaver somniferum* (einschließlich der Unterart *setigerum*) gehörenden Pflanzen (*Papaver somniferum*), *Papaveretum*, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinon (Pernolin), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidincarboxylat) (Pethidin), Phenadoxon, Phenomorphan, Phenazocin, Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin),  $\alpha$ , $\alpha$ -Dimethylphenethylamin (Phentermin),  $\alpha$ -(2-Piperidyl)benzhydrylalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, *N*-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-*N*-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(*N*-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanil), *N*-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanil), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, (1*R*\*,2*R*\*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1*R*, 2*R*, 4*S*)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(*p*-fluorbenzyloxy)-1-(*m*-methoxyphenyl)cyclohexanol, jeweils ggf. in Form entsprechender stereoisomerer Verbindungen sowie entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere Salze und Solvate.

Die Verbindungen (1R\*,2R\*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol und (1R, 2R, 4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, deren physiologisch verträgliche Verbindungen, insbesondere deren Hydrochloride, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung sind z.B. aus EP-A-693475 bzw. EP-A-780369 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform eignet sich auch zur Verhinderung des Mißbrauchs von Stimulanzien, bevorzugt solcher, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Amphetamin, Norpseudoephedrin, Methylphenidat und jeweils ggf. deren entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindungen, insbesondere deren Basen, Salzen und Solvaten.

Geeignete Antagonisten für die jeweiligen Wirkstoffe zur Verhinderung ihres Mißbrauchs sind dem Fachmann an sich bekannt und können als solche oder in Form entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, oder jeweils in Form entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere in Form ihrer Salze oder Solvate in üblichen, dem Fachmann bekannten Mengen in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vorliegen.

Sofern die Untereinheit (a) als Wirkstoff ein Opiat oder eine Opioid aufweist, kommt als Antagonist in der Untereinheit (b) bevorzugt Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin oder Naluphin, jeweils ggf. in Form einer entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindung, insbesondere in Form einer Base, eines Salzes oder Solvates, zum Einsatz. Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Darreichungsform die entsprechenden Antagonisten in einer Menge von  $\geq 10$  mg, besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 100 mg, ganz besonders bevorzugt in einer Menge von 10 bis 50 mg auf pro Darreichungsform, d.h. pro Dosiereinheit auf.

Weist die Untereinheit (a) als Wirkstoff ein Stimulanz auf, ist der Antagonist der Untereinheit (b) bevorzugt ein Neuroleptikum, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Haloperidol, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprothexin,

Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Piparmeron, Melperol, Bromperidol. Vorzugsweise weist die erfindungsgemäße Darreichungsform die entsprechenden Antagonisten in einer üblichen, dem Fachmann bekannten therapeutischen Dosierung, besonders bevorzugt in einer gegenüber der üblichen Dosierung verdoppelten bis verdreifachten Menge pro Dosiereinheit auf.

Ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Erfindung besteht darin, daß der Antagonist aus der Untereinheit bzw. den Untereinheiten (b) der erfindungsgemäßen Darreichungsform bei bestimmungsgemäßer Applikation im Körper praktisch nicht freigesetzt wird.

Der Fachmann versteht, daß die hierzu erforderlichen Formulierungsbedingungen in Abhängigkeit von dem jeweils eingesetzten Antagonisten und der Formulierung der Untereinheit (b) bzw. der Darreichungsform variieren können. Die für den jeweiligen Antagonisten optimale Formulierung kann durch einfache Vorversuche ermittelt werden.

Wird die erfindungsgemäße Darreichungsform zum Zwecke der mißbräuchlichen Einnahme des Wirkstoffes manipuliert, z.B. durch zermörsem und ggf. extrahieren des so erhaltenen Pulvers mit einem geeigneten Extraktionsmittel, wird neben dem Wirkstoff auch der Antagonist in einer Form erhalten, in der er von dem Wirkstoff nicht auf einfache Weise zu separieren ist, so daß der Wirkstoff bei der Applikation der manipulierten Darreichungsform, insbesondere bei nasaler und/oder parenteraler Verabreichung, nicht die vom Mißbraucher gewünschte Wirkung entfalten kann.

Die Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform kann in vielfältiger Art und Weise nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen, wobei die Untereinheiten (a) und (b) in der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils in beliebiger räumlicher Anordnung zueinander vorliegen können, solange gewährleistet ist, daß der Antagonist im Körper praktisch nicht freigesetzt wird. Methoden zur Formulierung der Darreichungsformen sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise aus „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang,



Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform liegen beide Untereinheiten (a) und (b) in multipartikulärer Form vor, wobei Mikrotablets, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets bevorzugt sind und sowohl für die Untereinheit (a) als auch (b) dieselbe Form, d.h. Gestaltung gewählt wird, damit keine Separierung der Untereinheiten (a) von (b) durch mechanische Auslese möglich ist. Die multipartikulären Formen weisen bevorzugt eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt von 0,5 bis 2 mm auf.

Die Untereinheiten (a) und (b) in multipartikulärer Form können auch bevorzugt in eine Kapsel abgefüllt, in einer Flüssigkeit oder einem Gel suspendiert oder zu einer Tablette verpreßt werden, wobei die jeweiligen Endformulierungen dergestalt erfolgen, daß die Untereinheiten (a) und (b) auch in der resultierenden Darreichungsform erhalten bleiben.

Die jeweiligen multipartikulären Untereinheiten (a) bzw (b) mit identischer Formgebung dürfen auch nicht visuell voneinander unterscheidbar sein, damit sie vom Mißbraucher nicht durch einfaches Sortieren voneinander separiert werden können. Dies kann beispielsweise durch das Aufbringen identischer Überzüge gewährleistet werden, die neben dieser Egalisierungsfunktion auch weitere Funktionen übernehmen können, wie z.B. die Retardierung eines oder mehrerer Wirkstoffe oder eine magensaftresistente Ausrüstung der jeweiligen Untereinheiten.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die Untereinheiten (a) und (b) jeweils schichtförmig zueinander angeordnet sind.

Bevorzugt sind hierfür die schichtförmigen Untereinheiten (a) und (b) in der erfindungsgemäßen Darreichungsform vertikal oder horizontal zueinander angeordnet, wobei jeweils auch eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (a) und eine oder mehrere schichtförmige Untereinheiten (b) in der Darreichungsform

vorliegen können, so daß neben den bevorzugten Schichtenfolgen (a)-(b) bzw. (a)-(b)-(a) beliebige andere Schichtenfolgen in Betracht kommen.

Ebenfalls bevorzugt ist eine erfindungsgemäße Darreichungsform, in der die Untereinheit (b) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (a) vollständig umhüllt wird. Ein entsprechender Aufbau eignet sich bevorzugt auch für die obenstehend genannten multipartikulären Formen, wobei dann beide Untereinheiten (a) und (b) sowie eine ggf. zwischen diesen vorhandene Trennschicht (c) in ein- und derselben multipartikulären Form formuliert sind.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform bildet die Untereinheit (a) einen Kern, der von der Untereinheit (b) umhüllt wird, wobei letztere wenigstens einen Kanal aufweist, der von dem Kern an die Oberfläche der Darreichungsform führt.

Zwischen einer Schicht der Untereinheit (a) und einer Schicht der Untereinheit (b) kann die erfindungsgemäße Darreichungsform jeweils eine oder mehrere, vorzugsweise eine, ggf. quellbare Trennschicht (c) zur räumlichen Trennung der Untereinheit (a) von (b) aufweisen.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform die schichtförmigen Untereinheiten (a) und (b) sowie eine ggf. vorhandene Trennschicht (c) in einer zumindest teilweise vertikalen oder horizontalen Anordnung aufweist, liegt sie bevorzugt in Form einer Tablette, eines Coextrudats oder Laminats vor.

Hierbei kann in einer besonders bevorzugten Ausführungsform die freie Oberfläche der Untereinheit (b) vollständig und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der Untereinheit(en) (a) und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der ggf. vorhandenen Trennschicht(en) (c) mit wenigstens einer die Freisetzung des Antagonisten verhandelnden Barrierschicht (d) überzogen sein.

Ebenfalls besonders bevorzugt ist eine Ausführungsform der erfindungsgemäßen Darreichungsform, die eine vertikale oder horizontale Anordnung der Schichten der Untereinheiten (a) und (b) und wenigstens eine dazwischen angeordnete Push-Schicht (p) sowie ggf. eine Trennschicht (c) aufweist, in der sämtliche freie Oberflächen des aus den Untereinheiten (a) und (b), der Push-Schicht und der ggf. vorhandenen Trennschicht (c) bestehenden Schichtaufbaus mit einem semipermeablen Überzug (e) umhüllt sind, der für ein Freisetzungsmittel, d.h. üblicherweise eine physiologische Flüssigkeit, durchlässig, für den Wirkstoff und für den Antagonisten im wesentlichen undurchlässig ist, und wobei dieser Überzug (e) im Bereich der Untereinheit (a) wenigstens eine Öffnung zur Freisetzung des Wirkstoffes aufweist.

Eine entsprechende Darreichungsform ist dem Fachmann beispielsweise auch unter der Bezeichnung orales osmotisches therapeutisches System (OROS), ebenso wie geeignete Materialien und Verfahren zu dessen Herstellung, u.a. aus US 4,612,008, US 4,765,989 und US 4,783,337 bekannt. Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung. Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform in Form eines OROS vorliegt, sind die Untereinheiten (a) und (b) räumlich voneinander getrennt, vorzugsweise durch eine quellbare Trennschicht, die gleichzeitig die Push-Schicht des OROS ist.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform hat die Untereinheit (a) der erfindungsgemäßen Darreichungsform die Form einer Tablette, deren Steg und ggf. eine der beiden Grundflächen mit einer den Antagonisten enthaltenden Barrierschicht als Untereinheit (b) bedeckt ist.

Der Fachmann versteht, daß die bei der Formulierung der erfindungsgemäßen Darreichungsform jeweils zum Einsatz kommenden Hilfsstoffe der Untereinheit(en) (a) bzw. (b) sowie ggf. der vorhandenen Trennschicht(en) (c) und/oder der Barrierschicht(en) (d) in Abhängigkeit von deren Anordnung in der erfindungsgemäßen Darreichungsform, der Applikationsart sowie in Abhängigkeit von dem jeweiligen Wirkstoff und dem Antagonisten variieren. Die Materialien, die über die jeweils erforderlichen Eigenschaften verfügen sind dem Fachmann an sich bekannt.

Sofern die Freisetzung des Antagonisten aus der Untereinheit (b) der erfindungsgemäßen Darreichungsform mit Hilfe einer Umhüllung, vorzugsweise einer Barrierschicht, verhindert wird, kann die Untereinheit aus üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien bestehen.

Ist eine entsprechende Barrierschicht (d) zur Verhinderung der Freisetzung des Antagonisten nicht vorgesehen, sind die Materialien der Untereinheiten so zu wählen, daß eine Freisetzung des Antagonisten aus der Untereinheit (b) praktisch ausgeschlossen ist.

Bevorzugt können hierzu die nachstehend aufgeführten Materialien zum Einsatz kommen, die auch für den Aufbau der Barrierschicht geeignet sind:

Bevorzugte Materialien sind solche, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, Glucanen, Skleroglucanen, Mannanen, Xanthanen, Copolymeren aus Poly[bis(p-carboxyphenoxy)propan und Sebacinsäure, vorzugsweise in einem Molverhältnis von 20:80 (unter der Bezeichnung Polifeprosan 20® am Markt geführt), Carboxymethylcellulosen, Celluloseethern, Celluloseestern, Nitrocellulosen, Polymeren auf Basis von (Meth)acrylsäure sowie deren Estern, Polyamiden, Polycarbonaten, Polyalkylenen, Polyalkylenglykolen, Polyalkylenoxiden, Polyalkylenterephthalate, Polyvinylalkohole, Polyvinylether, Polyvinylester, halogenierte Polyvinyle, Polyglykoxide, Polysiloxane sowie Polyurethane und deren Copolymeren.

Besonders geeignete Materialien können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxybutylmethylcellulose, Celluloseacetat, Cellulosepropionat (von niederem, mittlerem oder erhöhtem Molekulargewicht), Celluloseacetatpropionat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphtalat, Carboxymethylcellulose, Cellulosetriacetat, Natrium-Cellulosesulfat, Polymethylmethacrylat, Polyethylmethacrylat, Polybutylmethacrylat, Polyisobutylmethacrylat, Polyhexylmethacrylat, Polyisodecylmethacrylat, Polylaurylmethacrylat, Polyphenylmethacrylat, Polymethylacrylat, Polyisopropylacrylat, Polyisobutylacrylat, Polyoctadecylacrylat, Polyethylen, Polyethylen niederer Dichte, Polyethylen hoher Dichte, Polypropylen,

Polyethylenglykol, Polyethylenoxid, Polyethylenterephthalat, Polyvinylalkohol, Polyvinylisobutylether, Polyvinylacetat und Polyvinylchlorid.

Besonders geeignete Copolymere können ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Copolymeren aus Butylmethacrylat und Isobutylmethacrylat, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäure mit erhöhtem Molekulargewicht, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäuremonoethylester, Copolymeren aus Methylvinylether und Maleinsäureanhydrid sowie Copolymeren aus Vinylalkohol und Vinylacetat.

Weitere, zur Formulierung der Barrierschicht besonders geeignete, biologisch abbaubare Materialien sind Stärke gefülltes Polycaprolacton (WO98/20073), aliphatische Polyesteramide (DE 19 753 534 A1, DE 19 800 698 A1, EP 0 820 698 A1), aliphatische und aromatische Polyesterurethane (DE 19822979), Polyhydroxyalkanoate, insbesondere Polyhydroxybutyrate, Polyhydroxyvalerate), Casein (DE 4 309 528), Polylactide und Copolylactide (EP 0 980 894 A1). Die entsprechenden Beschreibungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten als Teil der Offenbarung.

Ggf. können die vorstehend genannten Materialien mit weiteren üblichen, dem Fachmann bekannten Hilfsstoffen, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glycerylmonostearat, halbsynthetischen Triglyceridderivaten, halbsynthetischen Glyceriden, hydriertem Rizinusöl, Glycerylpalmitostearat, Glycerylbehenat, Polyvinylpyrrolidon, Gelatine, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Natriumstearat, Talkum, Natriumbenzoat, Borsäure und kolloidalem Silica, Fettsäuren, substituierten Triglyceriden, Glyceriden, Polyoxyalkylenglykolen und deren Derivate abgemischt werden.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform eine Trennschicht (c) aufweist, kann diese, ebenso wie die nicht von einer Barrierschicht umhüllte Untereinheit (b) vorzugsweise aus den vorstehend, für die Barrierschicht beschriebenen Materialien bestehen. Der Fachmann versteht, daß auch über die Dicke der Trennschicht jegliche Freisetzung des Antagonisten aus der jeweiligen Untereinheit verhindert werden kann.

Die erfindungsgemäße Darreichungsform zur oralen Verabreichung eines oder mehrerer Wirkstoffe eignet sich besonders zur Verhinderung eines oralen, nasalen und/oder parenteralen Mißbrauchs solcher Wirkstoffe.

Dabei können auch ein oder mehrere Wirkstoffe zumindest teilweise in retardierter Form vorliegen, wobei die Retardierung mit Hilfe von üblichen, dem Fachmann bekannten Materialien und Verfahren erzielt werden kann, beispielsweise durch Einbetten des Wirkstoffes in eine retardierende Matrix oder durch das Aufbringen eines oder mehrerer retardierender Überzüge. Die Wirkstoffabgabe muß aber so gesteuert sein, daß bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform der Antagonist im Körper praktisch nicht freigesetzt wird.

Sofern die erfindungsgemäße Darreichungsform zur oralen Applikation vorgesehen ist, kann sie bevorzugt auch einen magensaftresistenten Überzug aufweisen, der sich in Abhängigkeit vom pH-Wert der Freisetzungsumgebung auflöst.

Durch diesen Überzug kann erreicht werden, daß die erfindungsgemäße Darreichungsform den Magentrakt unaufgelöst passiert und der Wirkstoff erst im Darmtrakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf. Auch bei dieser Ausführungsform ist die Untereinheit (b) selbstverständlich so zu formulieren, daß der Antagonist im Körper praktisch nicht freigesetzt wird.

Entsprechende Materialien und Verfahren zur Retardierung von Wirkstoffen sowie zum Aufbringen magensaftresistenter Überzüge werden beispielsweise in „Coated Pharmaceutical Dosage Forms – Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials“ von Kurt H. Bauer, K. Lehmann, Hermann P. Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1. Auflage, 1998, Medpharm Scientific Publishers beschrieben. Die entsprechende Beschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt als Teil der Offenbarung.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen haben den Vorteil, daß sie gegen nasalen und/oder parenteralen geschützt sind, ohne daß bei bestimmungsgemäßer Applikation eine unnötige Belastung des zu therapierenden Patienten oder eine Verminderung der Wirksamkeit des jeweiligen Wirkstoffes zu befürchten ist. Sie lassen sich einfach und vergleichsweise kostengünstig produzieren.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

**Beispiele:**

Die nachstehenden Mengenangaben beziehen sich jeweils auf eine Darreichungsform. Eine Charge eines Herstellgangs bestand aus 1000 Darreichungsformen.

**Beispiel 1****Manteltabletten****Kern**

Naltrexonhydrochlorid	50 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	50 mg

Naltrexonhydrochlorid und fein gepulvertes hydriertes Rizinusöl wurden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

**Mantel**

Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Methylhydroxypropylcellulose 100 000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	165 mg
Lactose Monohydrat	165 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	5 mg

Alle Mantelbestandteile wurden gemischt, in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten werden ca. 250 mg der Mischung in die Tablettenmatrize gefüllt, der 6,5 mm Kern zentriert eingelegt, die restlichen 250 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.



**Beispiel 2****Manteltabletten****Kern**

Naltrexonhydrochlorid	50 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	50 mg

Naltrexonhydrochlorid und fein gepulvertes Hydriertes Rizinusöl wurden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

**Mantel**

Oxycodon-Hydrochlorid	30 mg
Srühgetrocknete Lactose	300 mg
Eudragit RSPM	70 mg
Stearylakohol	115 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Talkum	10 mg

Oxycodon-Hydrochlorid, sprühgetrocknete Lactose und Eudragit RSPM wurden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermischt. Während des Mischens wurde die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granuliert Masse bildet. Das so erhaltene Granulat wurde in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und durch ein 2,5 mm Sieb gesiebt. Anschließend wurde das Granulat erneut wie vor beschrieben getrocknet und durch ein 1,5 mm Sieb gesiebt. Der Stearylakohol wurde bei 60-70°C geschmolzen und in einem Mischer zu dem Granulat gegeben. Nach dem Abkühlen wurde die Masse zusammen mit Magnesiumstearat und Talkum durch ein 1,5 mm Sieb gesiebt. Vom so erhaltenen Granulat wurde in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten ca. 265 mg der Mischung in die Tablettenmatrize gefüllt, der 6,5 mm Kern zentriert eingelegt, die restlichen 265 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

**Beispiel 3****Manteltabletten****Kern**

Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	20 mg
Sprühgetrocknete Lactose	76 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	2 mg

Alle Bestandteile wurden gemischt und auf einer Tablettenpresse zu runden, bikonvexen Tabletten mit 6,5 mm Durchmesser verpreßt.

**Überzug auf Kern**

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg

Die Überzugsbestandteile wurden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) gelöst und auf die Kerne gesprüht.

**Mantel**

Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Methylhydroxypropylcellulose 100 000 mPas (Metolose 90 SH 100 000, ShinEtsu)	100 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	165 mg
Lactose Monohydrat	165 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Kolloidales Siliciumdioxid	5 mg

Alle Mantelbestandteile wurden gemischt, in einer Tablettenpresse mit Werkzeug für 13 mm bikonvexe Tabletten wurden ca. 250 mg der Mischung in die Tablettenmatrize gefüllt, der mit Celluloseacetat überzogene Kern zentriert eingelegt, die restlichen 250 mg der Mantelmischung zugefüllt und der Mantel um den Kern gepreßt.

**Beispiel 4****Multipartikuläre Form****Antagonisten Pellets:**

Naltrexonhydrochlorid	50 mg
Lactose	15 mg
Mikrokristalline Cellulose PH101	30 mg
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (LH31, Shin-Etsu)	5 mg

Alle Bestandteile wurden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermischt. Während des Mischens wurde die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granuliert Masse bildete. Das so erhaltene Granulat wurde in einem Nica-Extruder durch eine Matrize mit Extrusionsöffnungen von 1 mm extrudiert, 5 min auf einem Spheronizer gerundet, in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

**Überzug auf Antagonisten Pellets**

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg
Titandioxid	0,5 mg

Mengenangaben pro 100 mg Antagonistenpellets

Celluloseacetat und Macrogol wurden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) gelöst, Titandioxid wird in der Mischung dispergiert und die Kerne in einer Wirbelschichtanlage mit der Suspension besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets betrug.

**Analgetika Pellets**

Nonpareils 0,5 mm (Saccharose-Maisstärke Starter Pellets, Fa. Werner)	50 mg
Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Povidon K 30	30 mg
Talkum	10 mg

Morphinsulfat und Povidon wurden in Gereinigtem Wasser gelöst und Talkum wird in der Lösung dispergiert. Die Suspension wurde bei 60°C auf die Nonpareils aufgesprüht und getrocknet. Die Pellets wurden mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

**Überzug auf Analgetika Pellets**

Ethylcellulose Dispersion (Aquacoat ECD30, FMC Corporation)	10,0 mg
Glycerolmonostearat	2,0 mg
Talkum	2,0 mg
Titandioxid	1,0 mg

Mengenangaben pro 150 mg Analgetika Pellets, Ethylcellulosegewichtsangabe als Trockenmasse aus der 30%igen Dispersion des Handelsprodukts.

Ethylcellulose Dispersion wurde 1:0,5 mit Gereinigtem Wasser gemischt und das Glycerolmonostearat unter mindestens zwei stündigem Rühren eingearbeitet. Talkum und Titandioxid wurden in 0,5 Teilen Wasser (Berechnungsbasis aus der 1:0,5 Mischung der Ethylcellulose Dispersion) dispergiert und mit der Ethylcellulosedispersion gemischt. Die Analgetika Pellets wurden in einer Wirbelschichtanlage mit der Dispersion besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets betrug.

**Endformulierung in Kapseln**

Pro Kapsel wurden jeweils 110 mg überzogene Pellets enthaltend Antagonisten und 165 mg überzogene Analgetika Pellets gemischt und in Hartgelatine-kapseln der Größe 1 abgefüllt.

**Beispiel 5:****Multipartikuläre Form****Antagonisten Pellets:**

Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	20 mg
Lactose	7 mg
Mikrokristalline Cellulose PH101	20 mg
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose (LH31, Shin-Etsu)	3 mg

Alle Bestandteile wurden in einem geeigneten Mischer ca. 5 min innig miteinander vermischt. Während des Mischens wurde die Mischung mit einer solchen Menge Gereinigtem Wasser granuliert, daß sich eine feuchte granuliert Masse bildete. Das so erhaltene Granulat wurde in einem Nica-Extruder durch eine Matrize mit Extrusionsöffnungen von 1 mm extrudiert, 5 min auf einem Spheronizer gerundet, in der Wirbelschicht bei 60°C getrocknet und mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

**Überzug auf Antagonisten Pellets**

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	9,5 mg
Macrogol 3350	0,5 mg
Titandioxid	0,5 mg

Mengenangaben pro 100 mg Antagonistenpellets

Celluloseacetat und Macrogol wurden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) gelöst, Titandioxid wird in der Mischung dispergiert und die Kerne in einer Wirbelschichtanlage mit der Suspension besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets betrug.

**Analgetika Pellets**

Nonpareils 0,5 mm (Saccharose-Maisstärke Starter Pellets, Fa. Werner)	50 mg
Morphinsulfat Pentahydrat	60 mg
Povidon K 30	30 mg
Talkum	10 mg

Morphinsulfat und Povidon wurden in Gereinigtem Wasser gelöst und Talkum wird in der Lösung dispergiert. Die Suspension wurde bei 60°C auf die Nonpareils aufgesprüht und getrocknet. Die Pellets wurden mittels eines 1,5 mm und eines 0,5 mm Siebs klassiert.

**Überzug auf Analgetika Pellets**

Ethylcellulose Dispersion (Aquacoat ECD30, FMC Corporation)	10,0 mg
Glycerolmonostearat	2,0 mg
Talkum	2,0 mg
Titandioxid	1,0 mg

Mengenangaben pro 150 mg Analgetika Pellets, Ethylcellulosegewichtsangabe als Trockenmasse aus der 30%igen Dispersion des Handelsprodukts.

Ethylcellulose Dispersion wurde 1:0,5 mit Gereinigtem Wasser gemischt und das Glycerolmonostearat unter mindestens zwei stündigem Rühren eingearbeitet. Talkum und Titandioxid wurden in 0,5 Teilen Wasser (Berechnungsbasis aus der 1:0,5 Mischung der Ethylcellulose Dispersion) dispergiert und mit der Ethylcellulosedispersion gemischt. Die Analgetika Pellets wurden in einer Wirbelschichtanlage mit der Dispersion besprüht bis die Masse der überzogenen Pellets 110% des Gewichts der eingesetzten nicht überzogenen Pellets betrug.

**Endformulierung in Kapseln**

Pro Kapsel wurden jeweils 55 mg überzogene Pellets enthaltend Antagonisten und 165 mg überzogene Analgetika Pellets gemischt und in Hartgelatine-kapseln der Größe 2 abgefüllt.

**Beispiel 6****Orales osmotisches therapeutisches System****Wirkstoffschicht**

Morphinsulfat Pentahydrat	125 mg
Macrogol 200 000	280 mg
Povidon (MG <sub>N</sub> 40 000)	26 mg
Magnesiumstearat	4 mg

Morphinsulfat und Macrogol wurden in einem Planetenmischer trocken gemischt und anschließend unter langsamer Zugabe einer Lösung des Povidon in 115 mg Ethanol zu einer feuchten Masse angeteigt, die dann durch ein 0,8 mm Sieb getrieben wurden. Nach 24 Stunden Trocknen bei Raumtemperatur in einem Abzug wurden die Partikel zusammen mit dem Magnesiumstearat durch ein 1,0 mm Sieb getrieben und in einem Containermischer gemischt.

**Push-Schicht**

Methylhydroxypropylcellulose 6 mPas	13 mg
Natriumchlorid	80 mg
Macrogol 7 000 000	166 mg
Magnesiumstearat	1 mg

Natriumchlorid, Macrogol und die Hälfte der Methylhydroxypropylcellulose wurden in einem Wirbelschichtgranulator 3 Minuten trocken gemischt und anschließend durch Aufsprühen einer Lösung der zweiten Hälfte der Methylhydroxypropylcellulose in 75 mg unter Zufuhr von Warmluft granuliert und getrocknet. Das Granulat wurde anschließend zusammen mit dem Magnesiumstearat durch ein 2,5 mm Sieb in einer Comil getrieben.

**Antagonistenschicht**

Naltrexonhydrochlorid	50 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	60 mg
Lactose	20 mg

Naltrexonhydrochlorid und hydriertes Rizinusöl wurden in einer Tablettenpresse mit einem 10 mm Vorpreßstempel zu Preßlingen von ca. 250 mg vorgepreßt.

Anschließend wurden die Vorpreßlinge mittels eines Brechers und eines Siebes von 1,0 mm zerkleinert.

**Herstellung der 3-Schichttabletten**

Pro Tablette wurden 100 mg des Granulates der Antagonistenschicht, 260 mg der Push-Schicht und 435 mg der Wirkstoffschicht nacheinander in die Matrize einer geeigneten Tablettenpresse gefüllt und zu einer 3-Schichttablette verpreßt.

**Überzug auf Kern**

Celluloseacetat mit 39,8 % Acetat	38 mg
Macrogol 3350	2 mg

Die Überzugsbestandteile wurden in einem Aceton-Wasser Gemisch (95:5 Gewichtsteile) als 3,8%ige Lösung gelöst und auf die Kerne gesprüht. Durch den Überzug wurden zwei Löcher mit einem Durchmesser von 0,75 mm gebohrt um die Wirkstoffschicht mit der äußeren Umgebung des Systems zu verbinden.



**Beispiel 7****Orales osmotisches therapeutisches System**

Die Herstellung erfolgte analog zu Beispiel 6 mit dem Unterschied, daß die Antagonistenschicht die folgende Zusammensetzung aufwies:

Naloxonhydrochlorid-Dihydrat	60 mg
Hydriertes Rizinusöl (Cutina HR)	40 mg
Lactose	20 mg

Naloxonhydrochlorid-Dihydrat, Hydriertes Rizinusöl und Lactose wurden in einer Tablettenpresse mit einem 10 mm Vorpreßstempel zu Preßlingen von ca. 250 mg vorgepreßt. Anschließend werden die Vorpreßlinge mittels eines Brechers und eines Siebes von 1,0 mm zerkleinert.

Alle übrigen Herstellschritte erfolgen wie in Beispiel 6 dargestellt.

**Patentansprüche:**

1. Gegen Mißbrauch gesicherte, feste Darreichungsform umfassend wenigstens einen Wirkstoff mit Mißbrauchspotential und wenigstens einen davon räumlich getrennte Antagonisten für diesen Wirkstoff, wobei der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe in wenigstens einer Untereinheit (a) und der Antagonist bzw. die Antagonisten in wenigstens einer Untereinheit (b) vorliegen und der Antagonist bzw. die Antagonisten aus der Untereinheit (b) bei bestimmungsgemäßer Applikation der Darreichungsform im Körper praktisch nicht freigesetzt wird (werden).
2. Darreichungsform gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff bzw. die Wirkstoffe pharmazeutische Wirkstoffe aus der Gruppe bestehend aus Opiaten, Opioiden, Stimulantien und weiteren Betäubungsmitteln ausgewählt worden sind.
3. Darreichungsform gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoffe bzw. die Wirkstoffe ausgewählt worden sind aus der Gruppe bestehend aus N-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid (Alfentanil), Allylprodin, Alphaprodin, 2-Diethylaminopropiophenon (Amfepramon), ( $\pm$ )- $\alpha$ -Methylphenethylamin (Amfetamin), 2-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)-2-phenylacetonitril (Amfetaminil), Anileridin, Apocodein, Benzylmorphin, Bezitramid, 17-Cyclopropylmethyl-4,5 $\alpha$ -epoxy-7 $\alpha$ [(S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethyl-propyl]-6-methoxy-6,14-endo-ethanomorphinan-3-ol (Buprenorphin), Butorphanol, (1S,2S)-2-Amino-1-phenyl-1-propanol (Cathin / D-Norpseudoephedrin), Clonitazen, (-)-Methyl-[3 $\beta$ -benzoyloxy-2 $\beta$ (1 $\alpha$ H,5 $\alpha$ H)-tropancarboxylat] (Cocain), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinen-6 $\alpha$ -ol (Codein), Cyclorphan, Cyprenorphin, Desomorphin, Dextromoramid, (+)-(1-Benzyl-3-dimethylamino-2-methyl-1-phenylpropyl)propionat (Dextropropoxyphen), Dezocin, Diampromid, Diamorphon, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6 $\alpha$ -morphinanol (Dihydrocodein), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-17-methyl-3,6 $\alpha$ -morphinandiol (Dihydromorphin), Dimenoxadol, Dimephetamol, Dimethylthiambuten, Dioxaphetylbutyrat,

Dipipanone, (6aR,10aR)-6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6a,7,8,10a-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-1-ol (Dronabinol), Eptazocin, Ethoheptazin, Ethylmethylthiambutene, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-7-morphinan-6 $\alpha$ -ol (Ethylmorphine), Etonitazene, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-7 $\alpha$ -(1-hydroxy-1-methylbutyl)-6-methoxy-17-methyl-6,14-*endo*-etheno-morphinan-3-ol (Etorphine), N-Ethyl-3-phenyl-8,9,10-trinorbornan-2-ylamine (Fencamfamine), 7-[2-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)ethyl]-theophylline (Fenetylline), 3-( $\alpha$ -Methylphenethylamino)propionitrile (Fenproporex), N-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilide (Fentanyl), Heroin, 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanone (Hydrocodone), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-3-hydroxy-17-methyl-6-morphinanone (Hydromorphone), Hydroxypethidine, Isomethadone, Hydroxymethylmorphinan, 1-[4-(3-Hydroxyphenyl)-1-methyl-4-piperidyl]-1-propanone (Ketobemidone), (3S,6S)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-ylacetate (Levacetylmethadol (LAAM)), (-)-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanone (Levomethadone), (-)-17-Methyl-3-morphinanol (Levorphanol), Levophenacetylmorphane, Lofentanil, 5-(4-Chlorophenyl)-2,5-dihydro-3H-imidazo[2,1-a]isoindol-5-ol (Mazindol), N-(3-Chloropropyl)- $\alpha$ -methylphenethylamine (Mefenorex), Meperidine, Meptazinol, Metazocin, Methylmorphine, N, $\alpha$ -Dimethylphenethylamine (Metamfetamine), ( $\pm$ )-6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-heptanone (Methadone), Methyl-[2-phenyl-2-(2-piperidyl)acetate] (Methylphenidate), 3,3-Diethyl-5-methyl-2,4-piperidindione (Methyprylon), 2-(Benzhydrylsulfinyl)acetamide (Modafinil), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-17-methyl-7-morphinan-3,6 $\alpha$ -diol (Morphine), Myrophine, ( $\pm$ )-*trans*-3-(1,1-Dimethylheptyl)-7,8,10,10 $\alpha$ -tetrahydro-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6H-dibenzo [b, d]pyran-9(6 $\alpha$ H)-one (Nabilone), Nalbuphene, Narceine, Nicomorphine, Norlevorphanol, 6-Dimethylamino-4,4-diphenyl-3-hexanone (Normethadone), Normorphine, Norpipanone, der geronnene Saft der zur Art *Papaver somniferum* gehörenden Pflanzen (Opium), 4,5 $\alpha$ -Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-17-methyl-6-morphinanone (Oxycodone), Oxymorphone, Pflanzen und Pflanzenteile der zur Art *Papaver somniferum* (einschließlich der Unterart *setigerum*) gehörenden Pflanzen (*Papaver somniferum*), *Papaveretum*, 2-Imino-5-phenyl-4-oxazolidinone (Pernoline), 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol (Pentazocin), Ethyl-(1-methyl-4-phenyl-4-piperidinecarboxylate) (Pethidine), Phenadoxone, Phenomorphan, Phenazocin,

Phenoperidin, Piminodin, Pholcodein, 3-Methyl-2-phenylmorpholin (Phenmetrazin),  $\alpha,\alpha$ -Dimethylphenethylamin (Phentermin),  $\alpha$ -(2-Piperidyl)benzhydrolalkohol (Pipradrol), 1'-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)[1,4'-bipiperidin]-4'-carboxamid (Piritramid), Profadol, Proheptazin, Promedol, Properidin, Propoxyphen, N-(1-Methyl-2-piperidinoethyl)-N-(2-pyridyl)propionamid, Methyl{3-[4-methoxycarbonyl-4-(N-phenylpropanamido)piperidino]propanoat} (Remifentanyl), N-{4-Methoxymethyl-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidyl}propionanilid (Sufentanyl), Ethyl-(2-dimethylamino-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat) (Tilidin (cis und trans)), Tramadol, (1R\*,2R\*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol, (1R, 2R, 4S)-2-[Dimethylamino)methyl-4-(p-fluorbenzyloxy)-1-(m-methoxyphenyl)cyclohexanol, jeweils ggf. in Form entsprechender stereoisomerer Verbindungen sowie entsprechender Derivate, insbesondere Ester oder Ether, und jeweils physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere Salze und Solvate

4. Darreichungsform gemäß Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Stimulanz ausgewählt worden ist aus der Gruppe bestehend aus Amphetamin, Norpseudoephedrin, Methylphenidat und jeweils ggf. deren entsprechenden physiologisch verträglichen Verbindungen, insbesondere deren Basen, Salzen und Solvaten.
5. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Antagonist für ein Opiat oder Opioid ein Antagonist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Naloxon, Naltrexon, Nalmefen, Nalid, Nalmexon, Nalorphin, Naluphin und jeweils entsprechender physiologisch verträglicher Verbindungen, insbesondere Basen, Salze und Solvate, zum Einsatz kommt.

6. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 2 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Antagonist für ein Stimulanz ein Neuroleptikum, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Haloperidol, Promethacin, Fluophenozin, Perphenazin, Levomepromazin, Thioridazin, Perazin, Chlorpromazin, Chlorprotheaxin, Zucklopantexol, Flupentexol, Prithipendyl, Zotepin, Penperidol, Piparmeron, Melperol und Bromperidol zum Einsatz kommt.
7. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß beide der Untereinheiten (a) und (b) in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Mikropellets, Granulaten, Sphäroiden, Perlen oder Pellets, ggf. zu Tabletten verpreßt, in Kapseln abgefüllt oder in einer Flüssigkeit oder einem Gel suspendiert, vorliegen, wobei sowohl für die Untereinheit (a) als auch (b) dieselbe Form, d.h. Gestaltung gewählt wird.
8. Darreichungsform gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die jeweiligen weitgehend identisch gestalteten multipartikulären Formen der Untereinheit (a) bzw (b) auch visuell nicht unterscheidbar sind.
9. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheiten (a) und (b) jeweils schichtförmig zueinander angeordnet sind.
10. Darreichungsform gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die schichtförmigen Untereinheiten (a) und (b) vertikal oder horizontal zueinander angeordnet sind.
11. Darreichungsform gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheit (b) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (a) vollständig umhüllt wird.

12. Darreichungsform gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheit (a) einen Kern bildet, der von der Untereinheit (b) umhüllt wird, wobei diese Umhüllung wenigstens einen Kanal aufweist, der von dem Kern an die Oberfläche der Darreichungsform führt.
13. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen den Schichten der Untereinheiten (a) und (b) wenigstens eine, ggf. quellbare Trennschicht (c) angeordnet ist.
14. Darreichungsform gemäß Anspruch 9, 10 oder 13, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Form einer Tablette vorliegt.
15. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 9, 10, 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, die freie Oberfläche der Untereinheit (b) vollständig und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der Untereinheit (a) und ggf. zumindest ein Teil der freien Oberfläche der ggf. vorhandenen Trennschicht (c) mit wenigstens einer die Freisetzung des Antagonisten verhandelnden Barrierschicht (d) überzogen ist.
16. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 9, 10, 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß sie zwischen den Untereinheiten (a) und (b) eine Push-Schicht (p) aufweist und sämtliche freie Oberflächen des Schichtaufbaus aus den Untereinheiten (a) und (b), der Push-Schicht (p) und ggf. der Trennschicht (c) mit einem semipermeablen Überzug (e) ausgerüstet sind, der für das Freisetzungsmedium durchlässig, für den Wirkstoff und für den Antagonisten im wesentlichen undurchlässig ist, und wobei dieser Überzug (e) im Bereich der Untereinheit (a) wenigstens eine Öffnung zur Freisetzung des Wirkstoffes aufweist.
17. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Untereinheit (a) die Form einer Tablette hat, deren Steg und ggf. eine der beiden Grundflächen mit wenigstens einer den Antagonisten enthaltenden Barrierschicht (b) bedeckt ist.

18. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens einen Wirkstoff zumindest teilweise in retardierter Form aufweist.
19. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18 zur oralen Verabreichung.
20. Darreichungsform gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweist.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11785

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/485 A61K31/4725 A61K9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 092059 A (JIM FAI ;KAO HUAI-HUNG (US); ZENG YADI (US); ENDO PHARMACEUTICALS) 21 November 2002 (2002-11-21) paragraph '0008! paragraphs '0018!-'0020! paragraphs '0023!,'0024! ---	1-20
X	US 5 866 164 A (KUCZYNSKI ANTHONY L ET AL) 2 February 1999 (1999-02-02) column 1, line 51 -column 2, line 35 examples 1-9 ---	1-20
X	US 5 149 538 A (GRANGER COLIN D ET AL) 22 September 1992 (1992-09-22) column 2, line 26-64 column 5, line 39 -column 6, line 19 figures 1-4 --- -/--	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 March 2004

Date of mailing of the international search report

30/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Vermeulen, S



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/11785

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 457 933 A (GORDON MAXWELL ET AL) 3 July 1984 (1984-07-03) column 2, line 5-34 _____	1-20

PCT/EP 03/11785

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02092059	A	21-11-2002	CA 2446738 A1	21-11-2002
			EP 1389092 A1	18-02-2004
			WO 02092059 A1	21-11-2002
			US 2003004177 A1	02-01-2003
US 5866164	A	02-02-1999	AT 211906 T	15-02-2002
			AU 2059297 A	01-10-1997
			DE 69709646 D1	21-02-2002
			DE 69709646 T2	14-08-2002
			DK 914097 T3	29-04-2002
			EP 0914097 A2	12-05-1999
			ES 2168610 T3	16-06-2002
			HK 1019705 A1	25-10-2002
			PT 914097 T	28-06-2002
			WO 9733566 A2	18-09-1997
US 5149538	A	22-09-1992	NONE	
US 4457933	A	03-07-1984	NONE	

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
 IPK 7 A61K31/485 A61K31/4725 A61K9/20

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 02 092059 A (JIM FAI ; KAO HUAI-HUNG (US); ZENG YADI (US); ENDO PHARMACEUTICALS) 21. November 2002 (2002-11-21) Absatz '0008! Absätze '0018!-'0020! Absätze '0023!,'0024!	1-20
X	US 5 866 164 A (KUCZYNSKI ANTHONY L ET AL) 2. Februar 1999 (1999-02-02) Spalte 1, Zeile 51 - Spalte 2, Zeile 35 Beispiele 1-9	1-20
X	US 5 149 538 A (GRANGER COLIN D ET AL) 22. September 1992 (1992-09-22) Spalte 2, Zeile 26-64 Spalte 5, Zeile 39 - Spalte 6, Zeile 19 Abbildungen 1-4	1-20
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. März 2004

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

30/03/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentamt 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Vermeulen, S

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 4 457 933 A (GORDON MAXWELL ET AL) 3. Juli 1984 (1984-07-03) Spalte 2, Zeile 5-34 -----	1-20

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02092059	A	21-11-2002	CA	2446738 A1	21-11-2002
			EP	1389092 A1	18-02-2004
			WO	02092059 A1	21-11-2002
			US	2003004177 A1	02-01-2003
US 5866164	A	02-02-1999	AT	211906 T	15-02-2002
			AU	2059297 A	01-10-1997
			DE	69709646 D1	21-02-2002
			DE	69709646 T2	14-08-2002
			DK	914097 T3	29-04-2002
			EP	0914097 A2	12-05-1999
			ES	2168610 T3	16-06-2002
			HK	1019705 A1	25-10-2002
			PT	914097 T	28-06-2002
			WO	9733566 A2	18-09-1997
US 5149538	A	22-09-1992	KEINE		
US 4457933	A	03-07-1984	KEINE		

